

A. 研究目的

本研究班代表者（福井）によって、苦参熱水抽出物がアレルギー性鼻炎モデルラットの鼻粘膜におけるヒスタミン H1 受容体の発現、ヒスチジン脱炭酸酵素活性や IL-4、IL-5 mRNA の発現を抑制し、くしゃみなどの鼻アレルギー症状を軽減することが見出され（J Pharmacol Sci. 2009; 109 (4) : 606-17)、さらにその生理活性物質としてマーキアインが単離・同定された。前年度に我々は苦参熱水抽出物が LPS 刺激によるマクロファージ炎症性サイトカイン産生を抑制することを見出したが、本年度ではマーキアインの炎症抑制作用について検討し、さらにその抑制メカニズムについて解析を行った。

B. 研究方法

マウス骨髄由来マクロファージを LPS (10 ng/ml) で刺激し、10~60 分後の NF- κ B および MAPK 活性化をウエスタンブロット法により、12 時間後の炎症性サイトカインを ELISA 法により各々測定した。このとき、マーキアイン、クロルプロマジン、ロラタジンを 1 時間前処理することによりこれらの阻害効果を検討した。なお、これら薬剤について、マクロファージ細胞毒性を示さない濃度 [マーキアイン (100 μ M), クロルプロマジン (2 μ M)、ロラタジン (2 μ M)] を使用した。

C. 結果

Toll-like receptor 4 (TLR4) リガンドとして知られるグラム陰性菌由来 LPS あるいは TLR1/2 リガンドとして知られるグラム陽性菌由来リポペプチド合成品 PAM₃CSK₄ でマクロファージを刺激すると顕著な IL-6 産生が認められたが、この産生はマーキア

インによって濃度依存的に抑制された。一方、TLR3 および MDA5 リガンドとして知られるウイルス由来二本鎖 RNA 合成品 polyI:C 刺激による IL-6 産生はマーキアインによって抑制されなかった。これらの結果は、マーキアインが MyD88 経路を抑制する可能性を示唆する。しかしながら LPS 刺激 30 分後に認められるマクロファージの I κ B- α の分解および MAPK のリン酸化に対してはマーキアインの抑制効果が弱かったことから、別の経路にも作用することが示唆された。最近、マクロファージにおいて LPS 刺激により分泌誘導されたヒスタミンがオートクライン的に TLR4 シグナルを増強させるという報告がされていることから、マーキアインは H1R のシグナル阻害を介して、サイトカイン産生を抑制する可能性が考えられた。この仮説を検証するために、H1R アンタゴニストのクロルプロマジンあるいはロラタジンとマーキアインとの併用試験を行った。その結果、LPS 刺激によるマクロファージの IL-6 産生はマーキアイン、クロルプロマジン、ロラタジン単独で各々 60%、25%、30% 抑制し、マーキアインにクロルプロマジンあるいはロラタジンを併用しても 60% 以上の抑制効果は認められなかった。これらの結果から、マーキアインは MyD88 経路を阻害するだけでなく、H1R 経路を阻害することによって、ヒスタミンによる TLR4 炎症応答の増強作用を抑制することが示唆された。

さらに我々はヒトにおけるマーキアインの炎症抑制効果について検討を行った。LPS 刺激した PBMC からの TNF- α 産生量には個人差が認められた。予試験結果ではあるが、TNF- α 産生量の高い検体にはマーキアインの抑制作用が認められ、TNF- α 産生量の低い検体にはその作用が認められなかった。この結果に関してはさらに検体数を増やして解析する必要がある。

D. 考察

マーキアインが TLR 刺激したマウス骨髄由来マクロファージからの IL-6 および TNF- α 産生を抑制することが明らかとなった。この抑制機構の一部は、本研究班代表者 (福井) らによって見出された H1R シグナル抑制作用に依存することが判明した。ヒトにおいては、LPS 刺激した PBMC からの TNF- α 産生量ならびにマーキアインの抑制効果について個人差が認められたが、これはヒスタミン産生量の個人差に起因するかも知れない。今後、菌体成分誘導性ヒスタミンの炎症増強作用およびマーキアインの炎症抑制作用の関連についてより詳細に解析する予定である。

E. 結論

苦参由来生理活性物質マーキアインは LPS 刺激のマクロファージによる炎症性サイトカイン産生を抑制するが、そのメカニズムの一部として、H1R 経路の阻害によることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, Ogasawara K. Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4⁺ T cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2011, 108, 18360-18365

Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, Nakano H, Koyanagi M, Takeda K, Okumura K, Yagita H. Importin β 1 protein-mediated nuclear

localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells. J Biol Chem. 2011, 286, 43383-43393

Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, Hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, Smyth MJ. IFN- γ production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice. J Leukoc Biol. 2011, 90, 777-785

Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Kobayashi M, Ogasawara K, Tokura Y. Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. Eur J Dermatol. In press

Matsutani T, Fujii Y, Kitaura K, Suzuki S, Tsuruta Y, Takasaki T, Ogasawara K, Nishimoto N, Kurane I, Suzuki R. Increased positive selection pressure within the complementarily determining regions of the T-cell receptor b gene in New World monkeys. Am J Primatol. 2011, 73, 1082-1092

Matsumoto K, Nishiya T, Maekawa S, Horinouchi T, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S. The ECS(PSB) E3 ubiquitin ligase is the master regulator of the lifetime of inducible nitric-oxide synthase Biochem Biophys Res Commun. 2011, 409, 46-51

Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E,

Horinouchi T, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S.
Regulation of inducible nitric-oxide synthase
by the SPRY domain- and SOCS
box-containing proteins. J Biol Chem. 2011
286, 9009-9019
286(11):9009-9019

2. 総説論文、書籍

川野光子、小笠原康悦 金属アレルギーの
免疫学 Up-to-date Visual Dermatology 2011
年 11 月号 学研メディカル秀潤社

2. 学会発表

Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T,
Ishii N, Ogasawara K. Natural killer
(NK)-dendritic cell interactions generate MHC
class II-dressed NK cells that regulate CD4+ T
cells. 第 40 回 日本免疫学会総会, 千葉
2011 年 11 月

Kawano M, Kumagai K, Kobayashi H,
Nakayama M, Suzuki R, Ogasawara K:
Investigation of metal allergy using muse
model. 第 40 回 日本免疫学会総会, 千葉
2011 年 11 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
アレルギー性疾患感受性遺伝子であるヒスタミンH1受容体遺伝子の
発現抑制作用を持つ天然物を用いる治療戦略

分担研究報告書

分担項目；天然物による細胞分化抑制を介した治療戦略に関する研究

研究分担者：有信 洋二郎 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 助教
研究協力者：出原 賢治 佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野 教授
研究協力者：白石 裕士 佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野 助教

研究要旨：苦参はマメ科クララの根（Sophorae Radix）を材料とする生薬である。最近、苦参抽出物に鼻アレルギーモデルラットの鼻症状を改善する作用があると報告された。本研究は、この作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。昨年度は、喘息モデルマウスの肺胞洗浄液中への好酸球浸潤を苦参抽出物が抑制することを示した。また、ダニ抽出物誘導性皮膚炎モデルマウスの構築に成功し、皮膚炎モデルを用いた解析が可能となった。本年度は更に、喘息モデルマウスにおける抗アレルギー作用が、好酸球の遊走能阻止を通じて発揮されている可能性を明らかにした。また、皮膚炎モデルマウスにおいても、苦参投与による皮膚炎の改善傾向を認め（有意差なし）、様々なアレルギー性炎症（鼻炎、喘息、皮膚炎）において、苦参は抗アレルギー活性を示す可能性が示唆された。

A. 研究目的

苦参はマメ科クララの根（Sophorae Radix）を材料とする生薬である。最近、福井らのグループにより、苦参抽出物は鼻過敏症モデルラットの鼻アレルギー症状を改善することが報告された。苦参抽出物は鼻粘膜のHIR, HDC, IL-4, IL-5の発現を抑制することにより、鼻症状を改善すると考えられているが、依然として不明な点も多い。そこで我々は、苦参の作用メカニズムを明らかにし、より幅広い薬効を探索することを目的に、喘息モデルマウス、及び皮膚炎モデルマウスに対する苦参の効果について解析を行った。昨年度までに、苦参抽出物は、喘息モデルマウス

の肺胞洗浄液中への好酸球浸潤を抑制することを示した。また、ダニ抽出物誘導性皮膚炎モデルマウスの作成に成功し、皮膚炎モデルでの解析が可能となった。本年度は、（1）喘息モデルマウスにおける苦参による好酸球性炎症抑制のメカニズムを明らかにする（2）皮膚炎モデルマウスに与える苦参の効果を検証することを目的に実験を行った。

B. 研究方法

（1）in vitroでの骨髄球系細胞分化
マウス骨髄から、multi-color FACSを用いて顆粒球・単球系前駆細胞（granulocyte/monocyte progenitor; GMP）、好酸球前駆細胞（eosinophil progenitor; EoP）

を、脾臓から成熟好酸球をそれぞれ単離し、20%FCS + IMDM 培養液に以下のサイトカインを添加し培養を行った（骨髄球系細胞培養条件； SCF, IL-3, IL-11, GM-CSF, Epo, Tpo、好酸球培養条件；SCF, IL-5）。細胞の評価は、May-Gimsae 染色、flowcytometer にて行った。苦参抽出物が、細胞分化や細胞表面マーカーに与える影響を検討した。

（3）皮膚炎モデルマウス

Balb/c mouse または C57BL/6 mouse の耳介をテープストリッピング後、ダニ抽出物（10 μ g/ml, 25 μ L）を Day0, 7, 14, 21, 28 に、各耳表裏に塗布し、作成した。Day0 から Day28 までの間の隔日に、苦参熱抽出物（300mg/kg, 6mg/mouse）を腹腔内投与し、耳の腫れを計測して評価した。

C. 研究結果

（1）in vitro での骨髄球系細胞分化に対する苦参の効果

苦参は、骨髄球系細胞培養条件における GMP からの顆粒球・単球への分化、好酸球培養条件における GMP からの好酸球への分化に影響を与えなかった。一方、GMP から好酸球への分化過程にておける CCR3 の発現を、苦参は抑制した。成熟し終えた好酸球に苦参を投与しても、CCR3 の発現は抑制されないことから、苦参は好酸球への分化過程での CCR3 の発現増強を特異的に阻害する可能性が示唆された。

（2）皮膚炎モデルマウスに対する苦参の効果

Balb/c mouse 耳介に対するダニ抽出物の繰り返し塗布により、局所への炎症細胞浸潤、表皮肥厚、線維化、及び血清 IgE 値の上昇などの皮膚炎症状を認めた。苦参投与により改善

傾向を認めたが、有意差を見出すことはできなかった。

D. 考察

（1）in vitro 骨髄球系細胞分化に対する苦参の効果

苦参の投与により、GMP から成熟好酸球への分化過程における CCR3 発現が特異的に抑制された。喘息モデルマウスにおける抗炎症作用は、末梢の炎症局所への好酸球の遊走阻止により発揮されている可能性が示唆された。

（2）皮膚炎モデルマウスに対する苦参の効果

ダニ抽出物誘導性皮膚炎モデルマウスにおいて、今回の条件では、苦参投与による有意差を持った効果は見られなかったが改善傾向は認められた。今後、苦参の投与量や投与方法の変更により、現状より大きな抗アレルギー効果を発揮するかについての検討が必要である。

E. 結論

苦参は、分化過程における好酸球上への CCR3 発現を抑制した。また、ダニ抽出物誘導性皮膚炎の炎症も改善する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告所参照

G. 研究発表

（1）論文発表

【有信 洋二郎】

Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura

K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niino H, Kashiwagai Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K. Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. **Am J Medical Sci.** 343: 210- 214, 2012

Niino H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kikushige Y, Shima T, Noda K, Ota S, Tsuzuki H, Inoue Y, Arinobu Y, Iwasaki H, Shimoda S, Baba E, Tsukamoto H, Horiuchi T, Taniyama T, Akashi K. CIN85 is required for Cbi-mediated regulation of antigen receptor signaling in human B cells. **Blood** 119: 2263- 3372, 2012

有信 洋二郎、新納 宏昭、堀内 孝彦
Aicardi-Goutieres syndrome (AGS) の遺伝子異常とその phenotype
-SLE の病因にせまれるか?-
リウマチ科, Vol. 45 No. 4, 416- 421, 2011

有信 洋二郎、赤司 浩一
造血幹細胞からの骨髓球系細胞の分化
アレルギー, Vol. 60 No. 7, 817- 822, 2011

【出原 賢治、白石 裕士】
Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S. Interleukin 4, interleukin 13, and interleukin 9. (**Inflammation and allergy drug design**) Wiley-Blackwell: 175-185, 2011

Izuhara K, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Suzuki S. The roles of Th2-type cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. (**Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management**) InTech: 39-50, 2012

Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. **Oncol Rep.** 25: 1211-1216, 2011

Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. **Eur Respir J.** 37: 1119-1127, 2011

Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, Arima M, Sassa Y, Yoshida A, Yoshikawa H, Narukawa K, Obika S, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Kono T, Ishibashi T. Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 52: 5670-5678, 2011

Taniguchi K, Yamamoto S, Aoki S, Izuhara K, Hamasaki Y. Epigen is induced during the interleukin-13-stimulated cell

- proliferation in murine primary airway epithelial cells. **Exp Lung Res.** 37: 461-470, 2011
- Nofziger C, Dossena S, Suzuki S, Izuhara K, Paulmichl M. Pendrin function in airway epithelia. **Cell Physiology and Biochemistry.** 28: 571-578, 2011
- Ohta S, Shibata R, Nakao Y, Azuma Y, Taniguchi K, Arima K, Suzuki S, Shiraishi H, Iwasaka T, Izuhara K. The usefulness of combined measurements of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in diagnosing atopic dermatitis. **Ann Clin Biochem.** 49: 277-284, 2012
- Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, Okamoto M, Ahlfeld SK, Ohshima K, Kato S, Toda S, Sagara H, Aizawa H, Hoshino T, Conway SJ, Hayashi S, Izuhara K. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. **Am J Respir Cell Mol Biol.** 46: 677-686, 2012
- Ontsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. **Exp Dermatol.** 21: 331-336, 2012
- Ohta N, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Saito F, Kakehata S, Izuhara K. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis. **The Laryngoscope.** 122: 572-577, 2012
- Nishizawa H, Matsubara A, Nakagawa T, Ohta N, Izuhara K, Shinkawa H. The role of periostin in eosinophilic otitis media. **Acata Oto-Laryngologica.** in press
- Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, Toda S, Inagaki N, Kurihara Y, Hayashida S, Takeuchi S, Koike K, Ono J, Noshiro H, Furue M, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin, a downstream molecule of Th2 cytokines, leads to chronicity of allergic inflammation. **J Clin Invest.** in press
- Shiraishi H, Masuoka M, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Taniguchi K, Aoki S, Toda S, Yoshimoto T, Inagaki N, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes. **Allergology Int,** in press
- 増岡美穂、出原賢治. アトピー性皮膚炎「アトピー性皮膚炎のモデルマウス」. **アレルギー・免疫.** 18: 332-339, 2011
- 出原賢治、太田昭一郎、白石裕士、有馬和彦、鈴木章一. 間質性肺炎の血清マーカーとし

てのペリオスチン. **検査と技術**. 40:
157-160, 2012

出原賢治、有馬和彦、鈴木章一、白石裕士、
太田昭一郎. 気管支喘息におけるサイトカイン
研究の最近の話題. **呼吸と循環**. 60:
179-187, 2012

出原賢治、有馬和彦、白石裕士、鈴木章一、
太田昭一郎. ペリオスチンによる気管支喘息
の病態形成機序. **臨床免疫・アレルギー科**.
57: 104-110, 2012

出原賢治. IFCC 教育委員会活動報告—我ら国
境なき臨床化学者たち—. **臨床化学**. 41:
101-103, 2012

(2) 学会発表

【有信 洋二郎】

有信 洋二郎 IL-25 レセプター発現好酸球
前駆細胞のアレルギー性炎症における役割
第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、
2011、神戸

續 啓史、有信 洋二郎、太田 昭一郎、出
原 賢治、大田 俊一郎、Jabbazadeh Tabrizi
Siamak、井上 靖、新納 宏昭、塚本 浩、
堀内 孝彦、赤司 浩一 好酸球前駆細胞特異
的な IL-25 受容体発現の意義の解明 第 61
回日本アレルギー学会秋季学術集会、2011、
東京

【出原 賢治、白石 裕士】

出原賢治. Bacteriology の核酸検査の現状と
今後の方向性. 第 6 回九州遺伝子診断研究会

(基調講演) . 2011, 長崎

Izuhara K. Importance of the interaction
between immune cells and non-immune cells
in the pathogenesis of allergic diseases.
Seminar at the Department of Molecular
Biomedicine, Centro de Investigacion Y de
Estudios Avanzados Del I.P.N. (Seminar).
2011, Mexico City (Mexico)

Izuhara K. Elucidation of the molecular
mechanism underlying the pathogenesis of
allergic diseases. Keynote Lecture at the
Mexican Society of Immunology (Plenary
Lecture). 2011, Mexico City (Mexico)

Izuhara K, Application of PCR methods:
Bacteriology. IFCC C-CMBC Committee
Activity in Guatemala “MOLECULAR
DIAGNOSTICS FOR BEGINNERS” (Lecture).
2011, Guatemala City (Guatemala)

Izuhara K, Pharmacogenetics. IFCC C-CMBC
Committee Activity in Guatemala
“MOLECULAR DIAGNOSTICS FOR BEGINNERS”
(Lecture). 2011, Guatemala City
(Guatemala)

出原賢治. ペンドリンと気道炎症. 第 84 回
日本内分泌学会 (シンポジウム) . 2011, 神
戸

太田昭一郎, 東義則, 柴田瑠美子, 中尾佳史,
小野純也, 野口保彦, 岩坂剛, 出原賢治. ア
レルギー疾患の新規バイオマーカーとしての

SCCA —アレルギー疾患におけるこの医療の実現に向けて— 第51回日本臨床化学会年次学術集会 (シンポジウム) . 2011, 札幌

有馬和彦, 出原賢治. 細胞外マトリックスを介したアトピー性皮膚炎の病態形成. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポジウム) . 2011, 東京

Izuhara K. Pendrin and Airway Inflammation. ESF Exploratory Workshop on the Proteomics, Epigenetics, and Pharmacogenetics of Pendrin 2011 (Workshop). 2011, Leogang (Austria)

Uchida M, Shiraishi H, Okamoto M, Hoshino T, Sagara H, Aizawa H, Hayashi S, Izuhara K. Periostin is a critical mediator for acute lung injury induced by chemotherapeutic agents. 2011 American Thoracic Society International Conference. 2011, Denver (USA)

Ohta S, Shibata R, Nakao Y, Azuma Y, Taniguchi K, Arima K, Suzuki S, Shiraishi H, Iwasaka T, Izuhara K. Development of Combined Measurement of Squamous Cell Carcinoma Antigens 1 and 2 as a Potential Companion Diagnostic for Anti-IL-4/IL-13 Therapies in Allergic Diseases. 21st IFCC International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011, Berlin (Germany)

Kotobuki Y, Ontsuka K, Shiraishi H, Serada

S, Kudo A, Conway SJ, Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates wound repair by activating dermal fibroblasts. Keystone Symposia. 2012, Big Sky (USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

【出原 賢治、白石 裕士】

ペリオスチンの特定領域に結合する抗体、並びにこの抗体を用いるペリオスチンの測定方法、測定試薬及び正確性の改善方法 (特願 2011-194323) . 出願日 2011年9月6日. 出願人 国立大学法人佐賀大学他. 発明者 出原賢治、白石裕士他

慢性副鼻腔炎の検査方法 (特願 2011-238913) . 出願日 2011年10月31日. 出願人 国立大学法人佐賀大学他. 発明者 出原賢治、白石裕士他

気管支喘息の予防又は治療薬及びそのスクリーニング方法 (特願 2012-011838) . 出願日 2012年1月24日. 出願人 国立大学法人佐賀大学他. 発明者 出原賢治、白石裕士他

ペリオスチンの特定領域に結合する抗体、この抗体を用いるペリオスチンの測定方法、測定試薬及び正確性の改善方法、並びに疾患の検査方法 (特願 2012-077774) . 出願日 2012年3月29日. 出願人 国立大学法人佐賀大学他. 発明者 出原賢治、白石裕士他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 22 年度(2010)

〈雑誌〉

研究代表者：福井裕行

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Dev S, Mizuguchi H, Das AK, Baba Y, Fukui H.	Proteomic Microarray analysis reveals suppression of histamine signaling by <i>Kujin</i> alleviates allergic symptoms by inhibition of NF-κB activation through down-regulation of FAT10 mRNA expression.	<i>Int Immunopharmacol</i>	11 (10)	1504-1509	2011
Mizuguchi H, Terao T, Kitai M, Ikeda M, Yoshimura Y, Das AK, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H.	Involvement of PKC{delta}/ERK/Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) signaling pathway in histamine-induced up-regulation of histamine H ₁ receptor gene expression in HeLa cells.	<i>J Biol Chem</i>	286 (35)	30542-30551	2011
Nurul IM, Mizuguchi H, Shahriar M, Venkatesh P, Maeyama K, Mukherjee PK, Hattori M, Choudhuri MS, Takeda N, Fukui H.	<i>Albizia lebbek</i> suppresses histamine signaling by the inhibition of histamine H ₁ receptor and histidine decarboxylase gene transcriptions.	<i>Int Immunopharmacol</i>	11 (11)	1766-1772	2011
Mizuguchi H, Ono S, Hattori M, Fukui H.	Inverse agonistic activity of antihistamines and suppression of histamine H ₁ receptor gene expression.	<i>J Pharmacil Sci</i>	118 (1)	117-121	2012
Kitamura Y, Mizuguchi H, Ogishi H, Kuroda W, Hattori M, Fukui H, Takeda N.	Pre-seasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses IL-5, but not IL-33 mRNA expression in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis caused by Japanese cedar pollen.	<i>Acta Otolaryngol</i>	132 (4)	434-438	2012

Sarkar L, Bhuvanewari N, Samanta SK, Islam NM, Sen T, Fukui H, Mizuguchi H, Karmakar S.	A report on anti-oedemogenic activity of <i>Byttneria herbacea</i> roots - possible involvement of histamine receptor (Type I).	<i>J Ethnopharmacol</i>	140 (2)	443-446	2012
---	---	-------------------------	---------	---------	------

分担研究者：斎藤博久

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munehika K, Abe J.	Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- α -activated human coronary artery endothelial cells.	<i>Eur J Immunol</i>	in press		2012
Okayama Y, Kashiwakura J, Sasaki-Sakamoto T, Matsumoto K, Hashimoto N, Ohmori K, Kawakami T, Saito H, Ra C.	Omalizumab inhibits acceleration of Fc ϵ RI-mediated responsiveness of immature human mast cells by immunoglobulin E.	<i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>	108 (3)	188-94	2012
Itoh S, Kimura N, Axtell RC, Velotta JB, Gong Y, Wang X, Kajiwara N, Nambu A, Shimura E, Adachi H, Iwakura Y, Saito H, Okumura K, Sudo K, Steinman L, Robbins RC, Nakae S, Fischbein MP.	Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion.	<i>Circulation</i>	124 (11 Suppl)	S187-96	2011
Noguchi E,	Genome-wide association	<i>PLoS Genet</i>	7 (7)	e1002170	2011

<p>Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K.</p>	<p>study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.</p>				
<p>Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H.</p>	<p>Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro.</p>	<p><i>Int Arch Allergy Immunol</i></p>	<p>155 Suppl 1</p>	<p>34-9</p>	<p>2011</p>
<p>Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H,</p>	<p>Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro.</p>	<p><i>Int Arch Allergy Immunol</i></p>	<p>155 Suppl 1</p>	<p>27-33</p>	<p>2011</p>

Matsumoto K.					
Arae K, Oboki K, Ohno T, Hirata M, Nakae S, Taguchi H, Saito H, Nakajima T.	Cimetidine enhances antigen-specific IgE and Th2 cytokine production.	Allergol Int.	60 (3)	339-44	2011
Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S.	Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation.	<i>PLoS One</i>	6 (4)	e18404	2011
Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y.	Increased production of vascular endothelial growth factor-d and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease.	<i>Circ J</i>	75 (6)	1455-62	2011
Sawaguchi M, Tanaka S, Nakatani Y, Harada Y, Mukai K, Matsunaga Y, Ishiwata K, Oboki K, Kambayashi T, Watanabe N, Karasuyama H,	Role of Mast Cells and Basophils in IgE Responses and in Allergic Airway Hyperresponsiveness.	<i>J Immunol</i>	188 (4)	1809-18	2011

Nakae S, Inoue H, Kubo M.					
Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S.	ST2 Requires Th2-, but Not Th17-, Type Airway Inflammation in Epicutaneously Antigen- Sensitized Mice.	<i>Allergol Int</i>	in press		2012
大保木啓介、松本健治、斎藤博久.	疾患オミックス研究.	日本耳鼻咽喉科学会会報	114 (2)	51-59	2011
大保木啓介、松本健治、斎藤博久.	多層的疾患オミックス研究.	医療	65 (3)	135-145	2011
大保木啓介、岡田直子、小島令嗣、松本健治、斎藤博久.	喘息表現型の多様性／病態・治療 — 小児.	Allergy From the Nose to the Lung	9 (3)	9-14	2011

分担研究者：中山勝文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, Ogasawara K.	Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4+ T cells.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	108	18360-18365	2011
Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, Nakano H, Koyanagi M, Takeda K, Okumura K, Yagita H.	Importin b1 protein-mediated nuclear localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells.	<i>J Biol Chem</i>	286	43383-43393	2011
Takeda K,	IFN- γ production by lung NK cells is	<i>J Leukoc Biol</i>	90	777-785	2011

Nakayama M, Sakaki M, hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, Smyth MJ.	critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice.				
Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Kobayashi M, Ogasawara K Tokura Y.	Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy.	<i>Eur J Dermatol</i> ,	in press		2012
Matsutani T, Fujii Y, Kitaura K, Suzuki S, Tsuruta Y, Takasaki T, Ogasawara K, Nishimoto N, Kurane I, Suzuki R.	Increased positive selection pressure within the complementarily determining regions of the T-cell receptor b gene in New World monkeys.	<i>Am J Primatol</i>	73	1082-1092	2011
Matsumoto K, Nishiya T, Maekawa S, Horinouchi T, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S.	The ECS(SPSB) E3 ubiquitin ligase is the master regulator of the lifetime of inducible nitric-oxide synthase.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	409	46-51	2011
Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Ogasawara K, Uehara T, Miwa	Regulation of inducible nitric-oxide synthase by the SPRY domain- and SOCS box-containing proteins.	<i>J Biol Chem</i>	286	9009-9019	2011

S.					
----	--	--	--	--	--

分担研究者：有信洋二郎

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niuro H, Kashiwagai Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K.	Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases.	<i>Am J Medical Sci</i>	343	210-214	2012
Niuro H, Jabbarzadeh-Ta brizi S, Kikushige Y, Shima T, Noda K, Ota S, Tsuzuki H, Inoue Y, Arinobu Y, Iwasaki H, Shimoda S, Baba E, Tsukamoto H, Horiuchi T,	CIN85 is required for Cbi-mediated regulation of antigen receptor signaling in human B cells.	<i>Blood</i>	119	2263- 3372	2012

Taniyama T, Akashi K.					
有信 洋二郎、 新納 宏昭、堀 内 孝彦.	Aicardi-Goutieres syndrome(AGS) の遺伝子異常とその phenotype-SLEの病因にせまれる か？	リウマチ科	45 (4)	416-421	2011
有信 洋二郎、 赤司 浩一.	造血幹細胞からの骨髓球系細胞 の分化.	アレルギー	60 (7)	817-822	2011
Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M.	Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangio-carcinoma.	Oncol Rep	25	1211-1216	2011
Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H.	Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias.	<i>Eur Respir J</i>	37	1119-1127	2011
Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, Arima M, Sassa Y, Yoshida A, Yoshikawa H, Narukawa K, Obika S, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Kono T, Ishibashi T.	Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy.	<i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>	52	5670-5678	2011

Taniguchi K, Yamamoto S, Aoki S, Izuhara K, Hamasaki Y.	Epigen is induced during the interleukin-13-stimulated cell proliferation in murine primary airway epithelial cells.	<i>Exp Lung Res</i>	37	461-470	2011
Nofziger C, Dossena S, Suzuki S, Izuhara K, Paulmichl M.	Pendrin function in airway epithelia.	<i>Cell Physiology and Biochemistry</i>	28	571-578	2011
Ohta S, Shibata R, Nakao Y, Azuma Y, Taniguchi K, Arima K, Suzuki S, Shiraishi H, Iwasaka T, Izuhara K.	The usefulness of combined measurements of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in diagnosing atopic dermatitis.	<i>Ann Clin Biochem</i>	49	277-284	2012
Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S, Okamoto M, Ahlfeld SK, Ohshima K, Kato S, Toda S, Sagara H, Aizawa H, Hoshino T, Conway SJ, Hayashi S, Izuhara K.	Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis.	<i>Am J Respir Cell Mol Biol</i>	46	677-686	2012
Ontsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y,	Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts.	<i>Exp Dermatol</i>	21	331-336	2012

Katayama I, Izuhara K, Naka T.					
Ohta N, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Saito F, Kakehata S, Izuhara K.	Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis.	<i>The Laryngoscope</i>	122	572-577	2012
Nishizawa H, Matsubara A, Nakagawa T, Ohta N, Izuhara K, Shinkawa H.	The role of periostin in eosinophilic otitis media.	<i>Acata Oto-Laryngologica</i>	in press		2012
Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, Toda S, Inagaki N, Kurihara Y, Hayashida S, Takeuchi S, Koike K, Ono J, Noshiro H, Furue M, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K.	Periostin, a downstream molecule of Th2 cytokines, leads to chronicity of allergic inflammation.	<i>J Clin Invest</i>	in press		2012
Shiraishi H, Masuoka M, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Taniguchi K, Aoki S, Toda S, Yoshimoto T, Inagaki N, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K.	Periostin contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis by inducing TSLP production from keratinocytes.	<i>Allergology Int</i>	in press		2012
増岡美穂, 出原 賢治.	アトピー性皮膚炎「アトピー性皮 膚炎のモデルマウス」	アレルギー・免疫	18	332-339	2011